Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Basel
(Vorsteher: Prof. O. Gsell)
Arbeit unter Leitung von Prof. A. Walser

Maligner Verlauf eines primären Hyperparathyreoidismus durch metastasierenden Tumor der Parathyreoidea

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität
Basel

vorgelegt von
Micha Nathan Ziprkowski
von Tel-Aviv, Israel

Basel 1969

Druck: National-Zeitung AG, Basel

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Basel
(Vorsteher: Prof. O. Gsell)
Arbeit unter Leitung von Prof. A. Walser

Maligner Verlauf eines primären Hyperparathyreoidismus durch metastasierenden Tumor der Parathyreoidea

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität
Basel

vorgelegt von
Micha Nathan Ziprkowski
von Tel-Aviv, Israel

Basel 1969

Druck: National-Zeitung AG, Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. O. Gsell
Tag der Promotion:
23. Juni 1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herrn Prof. A. Walser
möchte ich für seine Unterstützung und Förderung
meinen besten Dank aussprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546026_0059

Meinen Eltern gewidmet.

Einleitung

Primärer Hyperparathyreoidismus kann durch ein Adenom der Parathyreoidea, eine primäre Hyperplasie oder durch ein Karzinom verursacht werden. Die klinischen Symptome sind nach *Bertrand* (3) hingegen identisch.

Die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus wird, in Übereinstimmung mit manchen Autoren (11, 19, 20), auf Grund der klinischen, Labor- und Röntgenuntersuchungen gestellt.

Die Krankheit ist meistens von chronischem Verlauf und verursacht Hyperkalzämie, deren Folgen Obstipation, Nausea, Erbrechen, Lethargie, Anorexie, allgemeine Schwäche und elektrokardiographische Veränderungen häufigste Symptome sind (33).

Wegen des gestörten Kalzium- und Phosphormetabolismus finden wir meistens Veränderung der Nieren wie Nephrokalzinose, bzw. Nephrolithiasis (Renale Form des primären Hyperparathyreoidismus) (19, 20, 37).

Die Veränderungen am Skelettsystem, die durch den primären Hyperparathyreoidismus verursacht werden, lassen sich in zwei Gruppen einteilen:

1. Die generalisierte Osteoporose (Ossäre Form des HPTh.).
2. Die klassische Ostitis fibrosa cystica von Recklinghausen. Pathologische Frakturen führen nicht selten zur Aufdeckung dieses Krankheitsbildes (19, 31).

Cope (10) berichtete über 78 Fälle mit primärem Hyperparathyreoidismus. Dabei zeigten 31% der Fälle nur Skelettveränderungen, 14% Skelettveränderungen mit Nephrokalzinose und 55% nur Nierensteine.

Andere wichtige Symptome sind gastrointestinale Störungen (1, 17) und Pankreatitis (24).

Die typischen Laboratoriumsbefunde sind: Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Hypophosphatämie und Hyperphosphaturie. Bei Skelettkomplikationen finden sich erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase im Serum.

Maligne Verlaufsformen des primären HPTh. finden sich fast ausschließlich in der angelsächsischen Literatur.

Wir wollen über einen seltenen Fall eines primären aber rezidivierenden HPTh. berichten, bei dem mehrere Tumoren entfernt wurden und post mortem Metastasen gefunden wurden.

Kasuistik

Herr S. H., geb. 17.4.1926.
Erster Spitalaufenthalt 24.11.48, Medizinische Universitätsklinik Basel.
Familienanamnese bland.
Vorgeschichte: seit 1945 klagte der Patient über starkes Durstgefühl.
1946 bestanden diffuse Oberbauchbeschwerden, die

1947 als Gastritis diagnostiziert wurden.

1948 wurde bei dem Patienten wegen pektanginösen Beschwerden eine Myokarditis vermutet. Deswegen wurde er im Sinne der Herdsanierung zur Tonsillektomie auf die Otologie eingewiesen. Der Patient kollabierte im Anschluß an die Operation und wurde auf die Medizinische Klinik verlegt.

Beim Eintritt befand sich der 22jährige Mann in reduziertem Allgemein-Zustand. Es fand sich bei der Untersuchung eine starke Erhöhung des Kalziums im Serum auf 16,4 mg%. Phosphor im Blut betrug 2,1 mg%. Die Kalziumausscheidung im Urin war erhöht. Im EKG war eine Verkürzung der Q-T-Dauer vorhanden. Auf den Röntgenbildern kam eine diffuse Osteoporose im rechten Akromion und im linken Schambein zur Darstellung. Man glaubte am unteren linken Schilddrüsenpol einen Tumor zu palpieren. Unter der klinischen Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus durch ein Adenom wurde der Patient in der Chirurgischen Universitätsklinik operiert.

Am 23.1.1949 konnte ein olivengroßer Knoten von bräunlich-livider Farbe am linken unteren Pol der Schilddrüse exstirpiert werden. Histologisch fand man eine adenomatöse Hyperplasie bzw. ein Adenom eines Epithelkörperchens.

Postoperativ traten ziemlich rasch die typischen Zeichen eines Hypoparathyreoidismus auf. Das Serumkalzium fiel bis 5,0 mg% ab, und das Phosphat stieg an.

Nach Behandlung mit Kalzium bildeten sich die Symptome des Hypoparathyreoidismus wieder zurück. Der Patient nahm in der Folge längere Zeit Kalziumpräparate ein.

Spätere Kontrollen zeigten immer ein Serumkalzium mit Werten um 10 mg%.

1951 und in den folgenden Jahren traten immer wieder Kopfschmerzen auf.

Im Oktober 1958 erfolgte eine weitere stationäre Untersuchung auf der Medizinischen Klinik. Es konnte keine Ursache für die Kopfschmerzen gefunden werden. Das Kalzium mit Werten von 9,0 mg%–9,8 mg% im Bereich der Norm. Alle anderen Laborbefunde: Phosphor, Harnstoff, Gesamtcholesterin, Grundumsatz, Blutzuckerwerte und Nierenfunktionsteste waren normal.

In den folgenden Jahren, vor allem seit 1962, traten wieder vermehrt diffuse Oberbauchbeschwerden auf. Die Magen-Darm-Röntgenaufnahmen ergaben einen deformierten Bulbus duodeni und ein Ulcus duodeni. Das Ulcus duodeni wurde konservativ behandelt.

1963/64 mußte er sich wegen wiederholter Oberbauchbeschwerden und Kopfschmerzen wieder in ärztliche Behandlung begeben. Dabei wurden erstmals wieder erhöhte Kalziumwerte von 13,8 mg% im Blut gefunden. Der Phosphor war auf 2,0 mg% erniedrigt, die alkalische Phosphatase mit 3,6 IE hingegen normal.

Der Patient wurde wieder in die Medizinische Klinik Basel eingewiesen wegen Verdacht auf ein Rezidiv eines Parathyreoidea-Adenoms (9.3.64). Kalziumwerte im Blut waren auf 13–14 mg% erhöht und der Phosphor auf 1,9 mg% erniedrigt. Unter kalziumarmer Diät betrug die Ausscheidung von Kalzium im Urin 606 mg/24 Std. (Normal bis 300 mg/24 Std.). Nach einer Kalziuminfusion wurde eine Kalziumretention im Skelett von 64,3% berechnet (normal 40–60%) (Untersuchung durch PD Dr. H. G. Haas). Die Untersuchungen der Nierenfunktion ergaben normale Resultate. Auch alle anderen Laboruntersuchungen waren im Normbereich. Alle Röntgenaufnahmen zeigten keine Knochen-

veränderung im Sinne einer Osteoporose oder Ostitis fibrosa cystica. Auf der Abdomen Leeraufnahme zeigte sich, daß die Nierenschatten normal groß waren. Kalkdichte Konkremente kamen nicht zur Darstellung. Ein intravenöses Pyelogramm konnte nicht durchgeführt werden, da der Patient auf das Kontrastmittel allergisch reagierte. Der Patient wurde zur zweiten Operation auf die Urologische Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Zürich verlegt.

Bei der Operation am 26.5.64 konnte Prof. Mayor ein weiches bräunliches, haselnußgroßes Gebilde am rechten unteren Schilddrüsenpol entfernen.

Histologisch beurteilte Prof. Uehlinger (Path. Institut der Universität Zürich) das Präparat als vorwiegend trabekulär, zum kleineren Teil follikulär gebautes Epithelkörperchenadenom.

Der postoperative Verlauf war eindrücklich. Innerhalb von 24 Stunden sank das Kalzium im Blut auf 9 mg%. Tetanie-Symptome traten nicht auf. Der Allgemeinzustand besserte sich rasch und die Oberbauchbeschwerden verschwanden.

Der Patient fühlte sich gesund bis Oktober 1964. Dann traten wieder Kopfschmerzen, Durst und Skelettschmerzen auf. Bis Ende 1964 waren die Kalziumwerte an der oberen Grenze der Norm.

Anfang 1965 mußte der Patient wegen Knochenschmerzen wieder in die Medizinische Klinik des Bürgerspitals Basel eingewiesen werden.

Es fanden sich folgende Laborwerte: Kalzium 13,6 mg%, Magnesium 2,3 mg%, Phosphor 2,0 mg%, alkalische Phosphatase 44,1 IE. Die Urin-Kalziumausscheidung unter einer 150 mg Kalziumdiät betrug 307 mg in 24 Stunden. Die Kalziumretention im Skelett nach Tageskalziuminfusion betrug 49,7% (normal 40–60%). Die Phosphat-Clearance vor Kalziuminfusion betrug 29,2 ml/min., nach Kalziuminfusion 30,1 ml/min. (normal $10{,}8 \pm 2{,}7$). Es erfolgte demnach ein Abfall der Phosphatclearance von nur 1,0% (normal 25%). Die Nierenfunktion war nicht gestört (Harnstoff 36 mg%, Kreatinin Clearance 126 ml/min.). Auf den Röntgenaufnahmen ließen sich trotz der Schmerzen und erhöhten alkalischen Phosphatase keine Skelettveränderungen nachweisen. Alle anderen Untersuchungen (Grundumsatz, PBI, Cholesterin) waren im Normbereich.

Wegen dieses dritten Rezidives wurde der Patient erneut in die Urologische Klinik Zürich eingewiesen.

Am 24.8.65 wurde durch Prof. Mayor eine Revision der Halsgegend vorgenommen. Es ließ sich kein Adenom nachweisen.

Postoperativ war der Patient somnolent. Die Kalziumwerte stiegen bis auf 16,5 mg% an. Gleichzeitig setzte eine massive Diurese ein. Eine Peritonealdialyse hatte geringen Erfolg.

Bei der vierten Operation am 1.9.1965 wurde ein haselnußgroßes Adenom aus dem vorderen oberen Mediastinum links entfernt. Nach der Operation trat plötzlicher Herzstillstand auf. Interne Herzmassage ohne Erfolg. Der Patient kam ad exitum.

Die Pathologisch-anatomische Diagnose von Prof. Uehlinger, Zürich, lautet: «Ektopisches kirschkerngroßes malignes Epithelkörperchenadenom im oberen vorderen Mediastinum. Kirschgroße Metastase in der rechten Nebenniere.

Nephrokalzinose. Schwere Pankreatitis interstitialis mit Pankreasfettge-

webs- und Netzfettgewebsnekrosen. Ulcusnarbe im Duodenum».

Diskussion

Etwa 90% des primären Hyperparathyreoidismus werden durch ein Parathyreoidea-Adenom verursacht, 8% durch Hyperplasie und 2% durch ein Karzinom (31).

Klinik und Lokalisation des Adenomes

Anamnestisch und klinisch bietet unser Fall alle typischen Symptome des Primären Hyperparathyreoidismus. Diese waren: Skelettveränderungen, Nephrokalzinose, gastrointestinale Störung mit Ulcus duodeni und Pankreatitis. Die klassischen Laboratoriumsdaten paßten auch zum Krankheitsbild: Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Hypophosphatämie, Hyperphosphaturie und als Knochenschmerzen auftraten, erhöhte alkalische Phosphatasen. Der Patient klagte über Durstgefühl und Skelettschmerzen, wie sie als typische Symptome in der Literatur beschrieben wurden (20).

In der Mehrzahl der Fälle kommt das Adenom nur einzeln vor. Von 197 Fällen, die von *Norris, E. H.* (26) gesammelt wurden, waren bei 6% zwei Epithelkörperchen, und nur in einem Fall waren alle vier befallen. Die Serie von *Norris* zeigte folgende Lokalisation der Adenome:

1. 43% in der rechten unteren Drüse
2. 41% in der linken unteren Drüse
3. 9% in der rechten oberen Drüse
4. und 7% in der linken oberen Drüse.

Nicht selten war das Adenom im Mediastinum oder innerhalb der Schilddrüse lokalisiert (26, 32, 36, 39).

In unserem Fall wurde das erste Adenom in der linken unteren Drüse gefunden, das zweite in der rechten unteren Drüse, während der dritte Tumor schließlich im Mediastinum gefunden wurde.

Verlauf

Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, rezidivierte der Tumor, ein häufig beschriebenes Ereignis (29). Der Grund dafür ist nicht klar. Sicherlich müssen wir die Zeit zwischen Operation und den ersten Symptomen des Rezidivs berücksichtigen. In der Literatur ist ein Patient beschrieben, bei dem schon nach kurzer Zeit ein Rezidiv aufgetreten war, was dadurch erklärt wurde, daß bei der Operation ein Stück Adenom zurückgelassen worden war (7). Andere Autoren beschreiben Rezidive nach 9 und mehr Jahren und versuchen dies als lokales Rezidiv zu erklären (5, 18, 35, 38). Wir können für die außerordentlich lange Latenzzeit von 16 Jahren bis zum Wiederauftreten der Symptome des HPTh. nur auf den Tumor auf der anderen Seite verweisen, können jedoch keine befriedigende Erklärung für das Rezidiv geben.

Nach *Pollack* (29) gibt es in 50–70% der Fälle lokale Rezidive post operativ, durchschnittlich nach 2–3 Jahren. Rezidive, die erst nach 5–7 Jahren auftreten, sind wahrscheinlich maligne Entartungen von gutartigen Adenomen.

Histologie

Histologisch gesehen ist das Adenom durch vergrößerte Hauptzellen gekennzeichnet, deren Größe 8–14 Micron beträgt im Vergleich zur normalen Zelle von nur 6 Micron. Es sind vakuolisierte Zellen mit hellem Zytoplasma und einem großen hyperchromatischen Kern. Diese Hyperchromasie, die sich auch im normalen Parathyreoideagewebe findet, kann als Zeichen maligner Entartung fehlgedeutet werden. Die Kriterien für Neoplasie vom histologischen Standpunkt aus sind: Kernvermehrung, Riesenzellen und Anaplasie (9).

Das Adenom kann auch aus sogenannten «Wasserklaren Zellen» aufgebaut sein: dies sind größere Zellen mit mehr Vakuolen im Zytoplasma, und wahrscheinlich Ausdruck einer erhöhten Funktion. Sehr selten ist der Tumor von nicht funktionstüchtigen Zellen – oxyphilen Zellen – aufgebaut. In diesem Falle ist die Diagnose des Tumors wegen seiner Ähnlichkeit mit anderen Tumoren der Thyreoidea und des Thymus schwer zu stellen (9).

In unserem Falle lautete die histologische Diagnose: Trabekulär und follikulär gebautes Epithelkörperchenadenom.

Differentialdiagnose Adenom-Karzinom

Die Differentialdiagnose zwischen Karzinom und Adenom ist sehr schwierig. Vom histologischen Standpunkt aus gesehen, kann man sagen, daß das Karzinom durch große Zellkerne, vermehrt atypische Kerne und Anaplasie charakterisiert ist. Das Karzinom infiltriert auch die Kapsel und die Blutgefäße (9). Makroskopisch ist das Karzinom größer und in 45% der Fälle konnte man es am Hals palpieren, oder es röntgenologisch durch Kompression des Ösophagus darstellen.

Diese Kriterien müssen jedoch nicht alle vorhanden sein. *Black* und *Ackerman* (5) bezeichnen als Karzinome nur diejenigen Tumoren, die primär lokal invasieren und metastasieren. Demgegenüber glaubt *Castleman* (9), daß die Metastasen vom invasiven Charakter des Tumors abhängig sind, und daß eine Metastasierung relativ spät erfolgen kann.

Black, B. M. (6) behauptet, daß auch vermehrte Mitosen gefunden werden können, obwohl der klinische Verlauf des Tumors gutartig sein kann. Dagegen werden in manchen Fällen von Parathyreoideakarzinom histologisch keine Mitosen nachgewiesen.

Es wird allgemein anerkannt, daß ein Karzinom sowohl hormonaktiv als auch -inaktiv sein kann.

Meyer und *Ragins* (23) glauben, daß für die Diagnose des Karzinoms der Nachweis einer endokrinen Funktion notwendig ist. Demgegenüber glaubt *Norris* (25, 26), daß Funktionstüchtigkeit nicht für die Diagnose eines Karzinomes notwendig ist.

In unserem Fall handelt es sich um einen funktionstüchtigen Tumor, weshalb das Karzinom in Erwägung gezogen werden muß.

Parathyreoidea-Karzinom

Parathyreoidea-Karzinom ist eine seltene Krankheit. Nach *Reifenstein* (31) sind es ca. 2% aller Fälle mit primären Hyperparathyreoidismus.

Schon 1909 wurde von *De Quervain, F.* (12) eine Arbeit über einen malignen

Tumor der Parathyreoidea veröffentlicht. Er beschreibt einen Fall, in dem der Tumor die Vena jugularis und den Musculus sternokleidomastoideus durchwachsen hat. 5 Monate später wurden Lungenmetastasen und lokal Rezidive gefunden.

1914 beschrieben *Roffo, A. H.*, und *Landivar, Y. A. F.* (32) einen Mediastinaltumor, welcher zu den benachbarten Organen adhärent war. Er täuschte ein Aneurysma des Aortenbogens vor. Metastasen wurden später in der Schilddrüse, in den Lungen und der Leber gefunden.

Meyer, K. A. (23) beschrieb einen Fall von rezidivierendem Parathyreoidea-Karzinom mit Metastasen in den regionalen Lymphknoten, Lungen und der rechten Niere.

Stephenson (36) 1950, beschrieb einen Fall von Parathyreoidea-Karzinom mit lokalen Rezidiven und lokaler Infiltration der Muskeln, Lymphknoten und Thyreoidea.

Ropes, M. W. und *Castleman, B.* (34) beschrieben 1953 einen Fall von Parathyreoidea-Karzinom mit Metastasen in der Leber. Es wurden keine Metastasen in regionalen Lymphknoten oder im Mediastinum gefunden.

Weissman et al. (39), beschrieben einen ähnlichen Fall. Hier war der Tumor im Mediastinum lokalisiert und ursprünglich als ein Adenom diagnostiziert. 3 Jahre nach der Operation trat ein Rezidiv auf, das zum Tode führte. In diesem Falle wurden Metastasen im Mediastinum, rechter Lunge und in der rechten Nebenniere gefunden.

Die Metastasen wurden bei unserem Fall erst bei der Sektion in der rechten Nebenniere nachgewiesen. In der Literatur findet sich nur ein ähnlicher Fall, wo Metastasen in der Nebenniere gefunden wurden (39). Meist erscheinen die Metastasen in den regionalen Lymphknoten, den Lungen, der Leber, der Schilddrüse und den Nieren, selten im Ileum (23).

Diagnostische Irrtümer

Sehr oft wird das Parathyreoidea-Karzinom mit dem Thyreoidea-Karzinom verwechselt.

Beahrs, O. *H.* (4) präsentierte einen Fall, der klinisch keinen Hyperparathyreoidismus zeigte, dagegen Hyperfunktion der Drüse, die durch erhöhtes Serum-Kalzium und durch lokale Invasion des Tumors manifestiert war. Ursprünglich wurde er histologisch als Thyreoidea-Karzinom diagnostiziert.

Wegen der Schwierigkeit, Adenom und Karzinom der Nebenschilddrüse zu unterscheiden, wurde sehr oft der Primärtumor als Adenom diagnostiziert und erst später je nach Verlauf, d. h. Rezidiven, visceralen Metastasen und letalem Verlauf als Karzinom erkannt.

Gentile, R. J. (16) beschreibt einen Fall eines rezidivierenden Tumors der Parathyreoidea. Er wurde als Adenom diagnostiziert, und erst nach der zweiten Operation, nachdem Metastasen in den regionalen Lymphknoten gefunden wurden, als Karzinom erkannt.

Ellis, J. T. und *Barr, D. P.* (15) berichten über einen Fall eines Parathyreoidea-Adenomes. 2½ Jahre nach der Operation traten Rezidive auf. Bei der Autopsie wurden Metastasen in regionalen Lymphknoten, Musculus sternokleidomastoideus und auch in der Leber und der linken Lunge gefunden.

Ebenfalls interessant ist die Beschreibung von *Castleman* (9), eines Falles

aus der Schweiz mit Tumor der Parathyreoidea. Das Operationspräparat wurde histologisch als Adenom diagnostiziert, vier Jahre später trat ein Rezidiv auf. Bei der zweiten Operation starb der Patient an einer Lungenembolie. Bei der Autopsie wurden Metastasen in den regionalen Lymphknoten und in der Leber gefunden.

Rapaport, A. (30) publizierte einen Fall von Tumor der Parathyreoidea, welcher primär als Adenom betrachtet wurde und erst bei der Autopsie wurden Metastasen in den Lungen gefunden.

Ehrlich (14) beschreibt einen rezidivierenden Tumor der Parathyreoidea, welcher ursprünglich als Adenom diagnostiziert und erst durch Nachweis von Metastasen 22 Monate später als Karzinom erkannt wurde.

Caley (8) beschreibt einen Fall, bei dem 7 Jahre nach der Operation eines Adenoms der Parathyreoidea Metastasen in den Lymphknoten und am Halse gefunden wurden.

In der deutschen Literatur wird das Parathyreoidea-Karzinom kaum erwähnt (28, 37).

In unserem Fall wurde ursprünglich auf Grund der Histologie ein Adenom diagnostiziert, und dieses wurde erst post mortem, nachdem Metastasen nachgewiesen wurden, als Karzinom erkannt.

Es bleibt auch bei unserem Fall die Frage offen, ob es schon zu Beginn der Krankheit ein Karzinom war, allerdings mit sehr langsamem Verlauf von 16 Jahren, oder ob es ursprünglich ein gutartiges Adenom war, das maligne entartete.

Zusammenfassung

Es wird ein seltener Fall eines 39jährigen Patienten mit rezidivierendem Parathyreoidea-Adenom, klassischen Zeichen eines Hyperparathyreoidismus, das nach 16 Jahren in ein metastasierendes Karzinom überging, beschrieben.

Der Hyperparathyreoidismus beruht meist auf einem gutartigen Adenom. Oft ist es schwer, sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch zu unterscheiden, ob es sich um ein Adenom oder Karzinom handelt. Der klinische Verlauf, Rezidive und Metastasierung sind ein Hinweis für Malignität.

Literatur

1. *Agna, J. W.* and *Goldsmith, R. E.:* Primary hyperparathyroidisim associated with peptic ulcer; report of two cases. Ann. Int. Med. *481:* 163–170, 1958.
2. *Barnes, B. A.* and *Cope, O.:* Carcinoma of the parathyroid glands, report of 10 cases with endocrine function. J. Amer. Med. Ass. *178:* 556, 1961.
3. *Bertrand-Fontaine, T.* and *Moulonguet, P.:* Ostéose parathyroidienne par adénome malin. Sem. hôp. Paris *26:* 55, 1950.
4. *Beahrs, OH.:* Carcinoma of the parathyroidgland report of a case. Surg. Clin. N. Amer. *43:* 1123–7, Aug. 1963.
5. *Black, B. K.* and *Ackerman, L. V.:* Tumors of the parathyroid: a review of 23 cases. Cancer *3:* 415–444, 1950.
6. *Black, B. M.:* Tumor of the parathyroid glands: Primary hyperparathyroidism. Am. J. Surg. *95:* 395, 1958.
7. *Burk, L. B. Jr.:* Recurrent parathyroid adenoma. Surgery *21:* 95, 1947.
8. *Caley, J. P.; Jones, E. E.* and *Coolins, D. H.:* Fatal recurrence of parathyroid Carcinom after seven years. J. Clin. Path. *15:* 438–45, Sep. 1962.
9. *Castleman, Benjamin:* Tumors of the parathyroid glands. Armed Forces Inst. Path. Se. 4, Fasc. *15*, Washington D.C. 1952.
10. *Cope, O.:* The endocrine aspect of enlargements of the parathyreoid glands. Surgery *16:* 273, 1944.
11. *Courvoisier, B.:* Diag. d. Nebenschilddrüse. Acta clinica Geigy, 1963.
12. *De Quervain, F.:* Parastruma maligna aberrata. Deutsche Ztschr. f. Chir. *100:* 334, 1909.
13. *De Wesselow, O. L.* and *De Wardener, H. E.:* Carcinoma of the parathyroid gland with hyperparathyroidism, Lancet, Lond. *1:* 820, 1949.
14. *Ehrlich, A.* and *Mcdonald, J.:* Carcinoma of the parathyroid with hyperparathyroidism and metastases. J. A. M. A. *176:* 453, 6 May, 1961.
15. *Ellis, J. T.* and *Barr, D. P.:* Metastasizing carcinoma of the parathyroid gland with osteitis fibrosa cystica and extensive calcinosis. Am. J. Path. *27:* 383–405, 1951.
16. *Gentile, R. J.* and *Skinner, H. L.:* The parathyroid glands. Malignant tumor with osteitis. Surgery *10:* 773, 1941.
17. *Goar, W. T.:* Gastrointestinal symptoms as a clue to the diagnosis of primary hyperparathyreoidism: a review of 45 cases. Ann. Intern Med. *46:* 102, 1957.
18. *Greenfield, J. C.; Verner, J. V.* and *Engel, F. L.:* Hyperparathyroidism recurring ten years after removal of parathyroid. J.A.M.A. *171:* 165, 12 Sept. 1959.
19. *Janelli, Donald E.:* The parathyroid glands, with special emphasis on surgical aspects. Surg. Gyne. Obstet. Abst. *102:* 105, 1956.

20. *Keating, R. F., Jr.:* Diagnosis of primary hyperparathyroidism. J. Amer. Med. Ass. *178:* 547, 1961.
21. *King, E.S.J.* and *Wood, Barbara:* Parathyroid tumor with visceral metastases. J. Path. Bact., Lond. *62:* 29, 1950.
22. *Kleinfeld, G.:* A clinical and pathological study of 63 functioning parathyroid tumors. Cancer *12:* 902–911, (Sept.-Oct.) 1959.
23. *Meyer, K. A.* and *Ragins, A. B.:* Carcinoma of the parathyroid glands. Surgery *14:* 282, 1943.
24. *Mixter, C.G.:* Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism. New-Engl. J. Med. *266:* 265, 1962.
25. *Norris, Edgar H.:* The parathyroid adenoma: a study of 322 cases. Collective review. Surg. Gyn. Obst. Internat. Abstr. Surg. 1947 *84:* 1.
26. *Norris, Edgar H.:* Carcinoma of the parathyroid glands. With a preliminary report of 3 cases. Collective review. Surg. Gyn. Obst., Internat. Abstr. Surg. *86:* 1, 1948.
27. *O'Donovan, D. K.; Meade, H. S.* and *Mcgrath, J.:* Parathyroid Carcinoma. Irish J. M. Sc. *6:* 241, 1951.
28. *Peytremann, A.:* Primary hyperparathyroidism. Schweiz. med. Wschr. *98:* 953, 1968.
29. *Pollack, S.; Goldin, R. R.* and *Cohen, M.:* Parathyroid carcinom. Arch. of Int. Med. Oct. 1961.
30. *Rapaport, A.:* Carcinoma of parathyroid gland with pulmonary metastases. Amer. J. Med. *28:* 443–452, March 1960.
31. *Reifenstein, E. C., Jr.* and *Albright, F.:* The parathyroid glands and metabolic bone disease: Selected studies. Baltimor: Williams & Wilkins, 1948.
32. *Roffo, A. H.* and *Landivar, Y. A. F.:* Carcinoma of the parathyroid with metastasis simulating an aneurysma of the arch of the aorta. Prensa mèd. Argent. *2:* 177–181, 1914.
33. *Rogers, H. M.:* Parathyroid adenoma and hypertrophy of the parathyroid glands. J. Am. Med. Ass. *130:* 22, 1946.
34. *Ropes, M. W.* and *Castleman, B.:* Case record of the Massachusetts General Hospital. New-Engl. J. Med. *248:* 426, 1953.
35. *Shallow, T. A.* and *Fry, K. E.:* Parathyroid adenoma occurrence in father and daughter. Surgery *24:* 1020–1025, Dec. 1948.
36. *Stephenson, H. U., Jr.:* Malignant tumors of the parathyroid glands. A review of the literature with report of a case. Arch. Surg. *60:* 247, 1950.
37. *Tiwisina, T.* and *Brockhoff, V.:* Zum rezidivierenden primären Hyperparathyreoidismus. Chirurg (Berlin) *36:* 554–558, Dec. 1965.
38. *Watanabe, M.; Baxter, S.* and *Beck, J. C.:* Hyperparathyroidism due to late recurrence of parathyroid adenoma report of two cases. Amer. J. of Med. *31:* 498–504, Sep. 1961.
39. *Weissman, I.; Worden, J. P.* and *Christie, J. M.:* Mediastinal parathyroid carcinoma with metastases. Radiology *68:* 352, 1957.